

Протеин S-100: структурно-функциональные свойства и роль в нервной ткани

В. Н. Никандров, Е. В. Чаплинская

Институт физиологии НАН Беларуси
Ул. Академическая, 28, Минск, 220072, Беларусь

Проанализированы данные литературы, касающиеся классификации, методов выделения, физико-химических свойств, локализации в нейронных структурах, динамики в онтогенезе, механизмов действия и функциональной роли в нервной системе, нейротрофических особенностей, причастности к патогенезу ряда заболеваний Ca^{2+} -связывающих белков группы S-100. Обсуждено участие S-100 в клеточных и в общих межсистемных механизмах жизнеобеспечения и приспособительной активности организма животных и человека.

Ключевые слова: S-100, нервная система, структура, функции, Ca^{2+} .

Введение. В 1965 году Мур и МакГрегор из мозга быка выделили кислый специфичный белок, названный S-100 из-за его способности оставаться в растворенном состоянии при pH 7,1 и 100 %-м насыщении сульфатом аммония [1, 2]. Позднее S-100 был выделен из мозга отдельных видов млекопитающих, птиц, рептилий и человека [3], а с развитием чувствительных иммунологических методов обнаружен в ряде других органов и тканей [4]. Кроме того, анти-S-100 реагируют с экстрактами нервной ткани всех позвоночных — от человека до рыб, а также некоторых моллюсков и членистоногих [4, 5]. Однако в последнее время экспрессия S-100 подтверждена лишь у позвоночных животных [6, 7]. Высокая консервативность и видонеспецифичность белка S-100 предполагают важную роль данного протеина в деятельности нервной системы и его участие в регуляции метаболических реакций нервной ткани. При этом названные свойства S-100 остаются малоизученными, несмотря на их очевидную теоретическую и практическую значимость.

В настоящее время установлена тканевая и

клеточная специфичность экспрессии S-100, зафиксировано изменение его содержания в тканях животных и человека при ряде патологических состояний. Показан выход S-100 в экстрацеллюлярное пространство, затем в цереброспинальную жидкость и далее в кровь после структурных повреждений синтезирующих и секретирующих его глиальных клеток; определено содержание S-100 β в сыворотке крови и спинномозговой жидкости при различных повреждениях мозга [8]; обнаружено поступление S-100 в сыворотку крови из злокачественных меланом [9—11].

Выявлена локализация этого белка в ядрах нейронов [12]. Установлено его влияние на осуществляемую в клеточном ядре экспрессию генетической информации и на репликацию ДНК. Это, возможно, одна из причин стимуляции пролиферации глиальных клеток или дифференцировки незрелых нейронов в присутствии белка S-100 [13].

Однако, несмотря на имеющиеся данные о физико-химических характеристиках и биологической роли белка S-100, единой и полной картины свойств и функций данного белка в клетках нервной системы пока все еще нет. В настоящей статье предпринята попытка проанализировать существующие

ющие данные литературы об особенностях молекулы S-100 и значении ее для метаболизма в нервной системе.

Классификация S-100. Первоначально S-100 рассматривали как индивидуальный белок. Позднее на основании данных электрофореза в присутствии ионов Ca^{2+} в гелях с высокой концентрацией полиакриламида была установлена значительная гетерогенность белка S-100. При использовании комбинаций разнообразных методов обнаружено, что в ткани мозга присутствует обширный спектр белков, различающихся хроматографически и реагирующих с антисывороткой к белку S-100 [14]. Поэтому в дальнейшем в представленном обзоре при упоминании термина «S-100» мы будем подразумевать семейство белков S-100.

В настоящее время группа белков S-100 включает в себя 20 близкородственных членов, гены 13 из которых (в том числе S-100 α , S-100D, S-100E, S-100L, p11, CAPL, S-100A6 (кальциктин), S-100A8/A9 (MRP8/MRP14), псориазин и др.) формируют единый генный кластер на хромосоме 1q21 человека [15, 16]. Наиболее широко изучают S-100 α и S-100 β [17, 18]. Установлено участие протеинов данного семейства в патогенезе ряда заболеваний ([19—26], см. далее по тексту).

Кроме того, в клетке обнаружен целый ряд белков, имеющих значительную структурную гомологию и, возможно, эволюционное сродство с белками S-100: Ca^{2+} -связывающие белки — парвальбумин, тропонин и кальмодулин [17, 27]. В конце 80-х годов обнаружено целое мультигенное семейство Ca^{2+} -связывающих белков, имеющих высокую гомологию с белками S-100, — аннексины [28], среди них стоит отметить белок S-100P, содержащий 95 аминокислотных остатков и характеризующийся 50 %-й гомологией с белками S-100 α головного мозга [29]. Выявлено, что белок p11, входящий в состав S-100 группы, является регуляторной субъединицей гетеротетрамерной молекулы, образовавшейся посредством ассоциации с кальпактином, идентичным липокортину из группы аннексинов [28, 30].

Таким образом, классификация семейства S-100 белков все еще не является совершенной, устоявшейся и общепринятой. Этот факт привносит дополнительные трудности при идентификации рассматриваемых и описываемых различными авторами белков.

Методы выделения и количественного опреде-

ления S-100. Принципиальная схема получения S-100 из водных экстрактов мозговой ткани разработана Муром [1, 4]. Основные этапы выделения представляют собой хроматографию на ДЭАЭ-целлюлозе и последующий электрофорез в полиакриламидном геле. Как отмечалось, усовершенствование методов очистки S-100 позволило обнаружить его гетерогенность.

Так, наряду с основной фракцией, элюируемой с ДЭАЭ-ионообменников 0,3—0,32 М NaCl, выявлены фракции, элюируемые при более высоких концентрациях соли: до 0,55 М [31] или при постепенном закислении среды до pH 4,6 [32]. Последующая гель-хроматография полученных белков на сефадексе G-75 [33] позволила разделить их на фракции с молекулярными массами 19,5—22, 32—44 и 71—83 кДа. Дополнительное количество белка S-100 удавалось получить прогреванием ткани [34] и обработкой тритоном X-100 и л-пентанолом [35], что свидетельствует о мембранной природе некоторых фракций S-100.

Предложен вариант выделения S-100 белка с помощью ступенчатого фракционирования сульфатом аммония [34].

Описана методика препаративного разделения белков мозга быка, осаждаемых в насыщенном растворе сульфата аммония при pH 4,0 и остающихся в надосадочной жидкости, методом ионообменной (ДЕ-целлюлоза) и гидрофобной (октил-сефароза) хроматографий. В полученных образцах обнаружено не менее 22 белковых фракций, дающих разной выраженности реакцию с антисывороткой к главной фракции — белку S-100 [14].

Представлен метод получения S-100 с 40 %-м выходом белка [36] посредством единственного этапа хроматографии вместо двух—трех [1, 4, 14, 33, 37]. Это позволило свести к минимуму потери белка и уменьшить общее время препаративного выделения.

Для количественного определения S-100 в мозге использовали метод радиальной иммунодиффузии по Манчини и соавт., позволяющий выявлять 10^{-8} г белка [38, 39]. Для изучения регионального распределения [2, 4] и динамики накопления S-100 в онтогенезе [40] применяли микровариант реакции связывания комплемента. Позднее разработаны методы радиоиммунного [41] и иммуноферментного (200—3200 пмоль/л) [42] определения количества S-100. Содержание мембраносвязанного нейроспецифического белка S-100 в синапсоммах

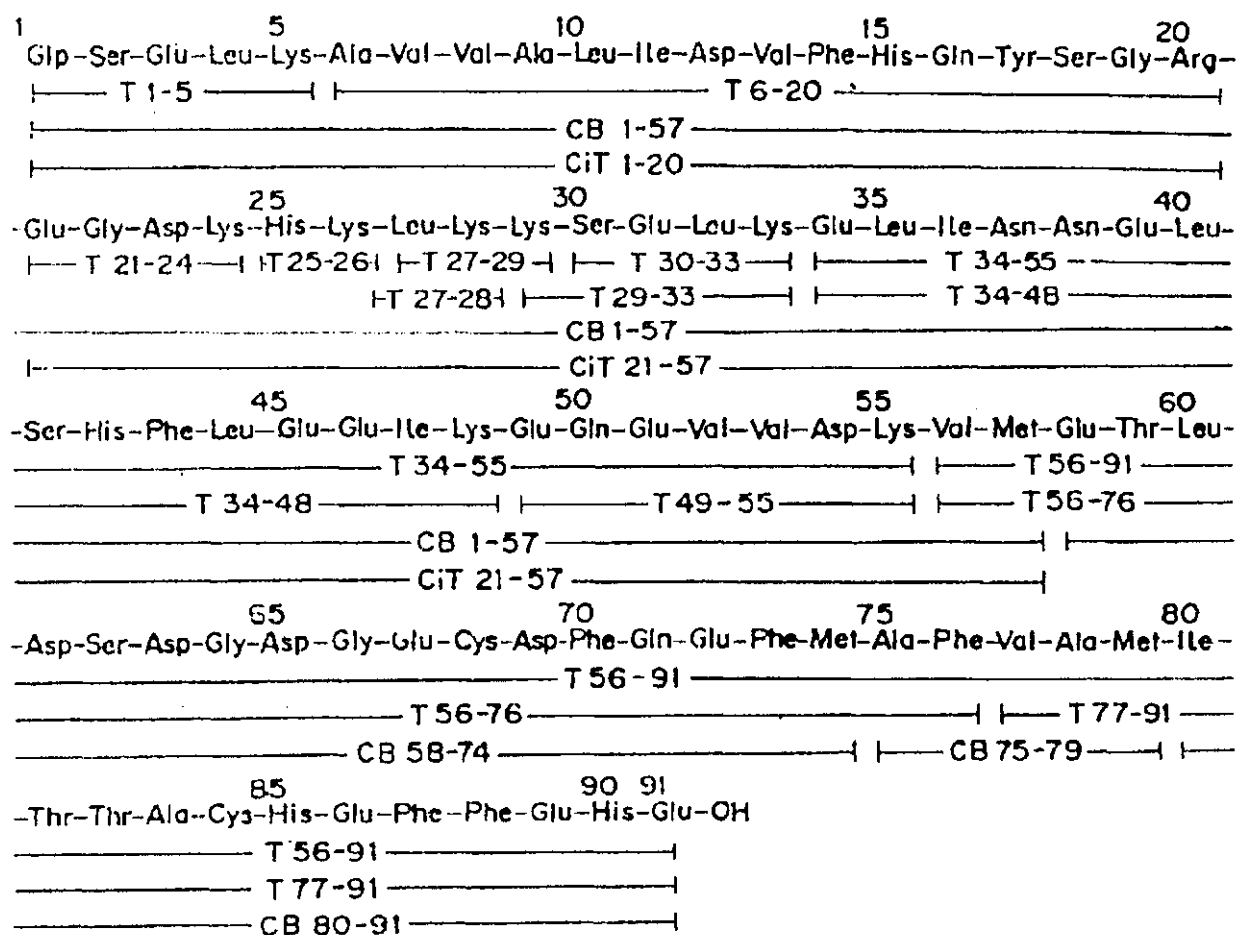


Рис. 1. Полная аминокислотная последовательность S-100. Цифры, расположенные над аминокислотными остатками, определяют номер аминокислоты от NH_3 -конца пептида

коры головного мозга мышей выявляли с помощью моноспецифических антител к белку S-100, меченных пероксидазой хрена или йодом (^{125}I) [43].

Физико-химические свойства S-100. Величина молекулярной массы белка S-100 варьирует от 10 до 26 кДа [11, 32—34, 44—46].

S-100 присутствует в различных тканях организма как димер, состоящий из гомологичных или гетерогенных субъединиц α и β , с практически одинаковой молекулярной массой: α — 10,4 и β — 10,5 кДа. Известен полный аминокислотный состав субъединиц (рис. 1) [17, 46].

Характерной особенностью белка S-100 является высокое содержание дикарбоновых аминокислот — аспарагиновой и глутаминовой (до 30 %) [1, 44], что обуславливает его кислую природу. S-100 не содержит в своем составе фосфатов, углеводов, липидов, является глобулярным белком, ус-

тойчивым к нагреванию до температуры 60°C [47] в присутствии ЭДТА и 2-меркаптоэтанола [3], устойчив к действию протеаз [32].

Изучение вторичной структуры белка S-100 дисперсией оптического вращения показало, что на долю α -спирали, β -структур и неупорядоченного клубка приходится соответственно 40, 30 и 30 % [47].

Согласно данным рис. 2 [48], две Ca^{2+} -связывающие петли (L1 и L2), расположенные соответственно в N- и C-концевых участках белка S-100, размещаются между двумя участками α -спиралей (HI и HII, HIII и HIV соответственно), которые, в свою очередь, соединены между собой неупорядоченной «шарнирной» последовательностью. C-концевой участок молекулы является более вытянутым и обладает меньшей степенью гомологии среди членов S-100 семейства.

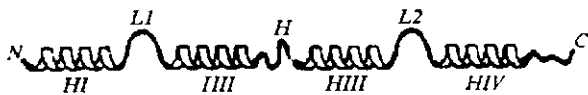


Рис. 2. Схематическое изображение вторичной структуры белка S-100

В клетках нервной системы S-100 находится в двух формах: гетеродимера $\alpha\beta$ (S-100 α) и гомодимера $\beta\beta$ (S-100 β) — преобладающей [17, 46, 49]. Обнаружен также белок S-100 α_0 — $\alpha\alpha$ гомодимер [50]. Итак, гетерогенность белка может частично объясняться его субъединичным составом. Некоторые из белков группы S-100 в дополнение к Ca^{2+} связывают *in vitro* Zn^{2+} и Cu^{2+} [26, 51].

Способность к взаимодействию с кальцием лежит, возможно, в основе функций S-100 в нервной системе [5—7, 52]. Кроме того, наличие ионов Ca^{2+} является важным условием гетерогенности данного белка [12]: увеличение концентрации Ca^{2+} с 0,01 до 0,1 мМ ведет к росту электрофоретической, а также хроматографической гетерогенности. При больших концентрациях Ca^{2+} (0,2—1,6 мМ) полосы становятся более диффузными [52]. Установлены структурные и модуляторные различия Ca^{2+} -связывающих гидрофобных доменов S-100 α и S-100 β [53]. Предполагают, что Ca^{2+} «обезвоживает» α -спиральные участки вокруг Ca^{2+} -связывающей петли (остатки 62—73) в α -субъединице белка S-100 α . На основании этого предложен способ очистки Ca^{2+} -зависимых белков, в том числе S-100 α и S-100 β , при помощи аффинной хроматографии в условиях элюции буфером с переменной концентрацией хелаторов Ca^{2+} [27].

При связывании ионов Ca^{2+} изменяется состояние ароматических хромофорных групп белка S-100, что ведет к появлению характерного дифференциального спектра и возрастанию интенсивности флуоресценции более чем в 2 раза [52]. При замене же Ca^{2+} на Mg^{2+} или Sr^{2+} последняя возрастала незначительно. Моновалентные катионы в этом случае являются антагонистами Ca^{2+} .

В присутствии Ca^{2+} увеличивается способность SH-групп двух из трех остатков цистеина, входящих в состав S-100, окисляться и образовывать S-S-связь [44]. По-видимому, еще одним фактором гетерогенности может быть как различная степень окисленности SH-групп, так и образование S-S-связей между различными субъединицами. Окисленные формы белка отличаются от восстановленных форм по структуре, характеризуются пониженной

иммунологической активностью и, вероятно, не связывают Ca^{2+} . Физиологическая роль таких форм белка S-100 β неясна [54].

Таким образом, гетерогенность S-100 может быть обусловлена субъединичным составом, особенностями связывания ионов Ca^{2+} , различной степенью окисленности SH-групп, а также образованием S-S-связей между различными субъединицами. Кроме того, возможно существование ряда других, еще не изученных факторов, определяющих гетерогенность белков семейства S-100.

Поскольку Ca^{2+} важен для регуляции различных ядерных функций, особый интерес представляет установление роли Ca^{2+} -связывающих протеинов, вовлеченных в восприятие и трансдукцию сигналов, имеющих отношение к контролю клеточного цикла и клеточной смерти.

Доказано, что S-100 белки, включая S-100 β , S-100A6, S-100A11, способны связывать не только кальций, но и Zn^{2+} с достаточно высоким сродством. Связывание Zn^{2+} оказывает минимальный эффект на общую конформацию белка, но существенно увеличивает аффинность для Ca^{2+} , а также способствует связыванию S-100 с белками-мишенями (факторы трансформации, протеинкиназы, белки цитоскелета, микротубулин-связанные белки и др.) [55].

S-100 β связывает четыре иона Zn^{2+} , что сопровождается 10-кратным увеличением аффинности к Ca^{2+} [56]. Показано, что димер S-100 β способен также связывать четыре иона Cu^{2+} с константой диссоциации 0,46 мкМ, которые могут быть замещены 1 мкМ Zn^{2+} [57].

Для некоторых S-100 белков, в частности S-100A5, установлено, что их димер связывает четыре иона Ca^{2+} , два иона Zn^{2+} и четыре иона Cu^{2+} . Связывание Cu^{2+} значительно ослабляет закрепление Ca^{2+} , однако ни один из этих ионов не изменяет вторичной структуры белка. Отмечено, что в каждой отдельной субъединице единственный Zn^{2+} -связывающий сайт локализован в противоположной от EF-петель стороне, а два Cu^{2+} -связывающих сайта, вероятно, совместно используют лиганды EF-петель [58].

Эти немногочисленные данные дают основание полагать, что взаимодействие S-100 с металлами на самом деле является довольно сложной и обширной самостоятельной проблемой.

Локализация белка S-100. Динамика в онтогенезе. Установлено, что S-100 присутствует в

клетках центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системы [3—5, 7]. Концентрация S-100 в ЦНС составляет 2,8 мкг/мг белка (0,1—0,5 % от общего количества белка).

Головной мозг содержит по крайней мере в 10^4 раз больше белка S-100, чем любой другой орган [4]. Уровень S-100 протеина в различных отделах головного мозга значительно колеблется, содержание же в каждой структуре обычно постоянно. Наивысшая его концентрация отмечена в мозжечке [5, 12]. Представительство S-100 в белом веществе больших полушарий выше, чем в сером, а в мозжечке эти соотношения равны. Содержание S-100 велико также в эпифизе [5]. В сетчатке глаза кролика белок S-100 находится в ганглиозных клетках или в слое нервных волокон. В большей части периферических тканей его уровень меньше 20 нг/мг белка [59]. Период полужизни этого белка составляет 6—12 ч [60, 61].

Как уже отмечалось, наиболее хорошо изученными из этой группы протеинов являются S-100 α и S-100 β . Эти белки в разном соотношении находятся во всех исследованных тканях. В мозге и яичниках уровень S-100 β в 18—40 раз превосходит таковой S-100 α , примерно одинаково их количество в клетках кожи и печени, а в почках, селезенке и сердце содержание S-100 α в 8—75 раз выше, чем S-100 β [62].

Позднее появились работы, свидетельствующие о присутствии белка S-100 в меланоцитах, причем содержание его в культуре некоторых злокачественных меланом превосходит таковое в культурах глиальных клеток [63]. Эти факты позволяют считать белок S-100 не только нейроспецифическим, но, по-видимому, и маркером клеток, имеющих эктодермальное происхождение.

Данные о тканевой топографии белка противоречивы. Установлено, что 90 % от общего количества S-100 содержится в цитоплазме и легко экстрагируется водой, 0,55 % локализовано в ядре и 5—7 % связано с мембранами [3]. В клетках глии, как уже отмечалось, S-100 находится предпочтительно в цитоплазме, где он расположен диффузно, сконцентрирован в наружных митохондриальных и плазматических мембранах, ассоциирован с аппаратом Гольджи, эндоплазматическим ретикуломом и микротрубочками [12, 64]. Нет убедительных доказательств присутствия S-100 в ядрах глии, это подтверждено лишь для ядер нейронов [12, 60]. В последних обнаружены два типа распределения

белка S-100 — диффузное и глыбчатое с высокой концентрацией в области ядрышек [65]. Наличие S-100 в хроматине является спорным фактом [66, 67]. Протеин S-100 присутствует в составе ламинно-порового комплекса ядер мозга, слоя, прилежащего к внутренней ядерной мембране и морфологически отличающегося от нее [12, 68]. В ядрах мозга обнаружены высоко- и низкоаффинные сайты связывания белка S-100. Высокоаффинное связывание, ассоциированное, главным образом, с ядерной мембраной и ядрышками, достаточно специфично и прочно: связь с белком S-100 и высокоаффинными рецепторами не устраняется полностью обработкой трипсином и растворами с высокой ионной силой, менее специфичным является низкоаффинное связывание [69].

Показано, что часть белка S-100 связана с клеточной мембраной, иммуногистохимическими методами удалось обнаружить его в синапсах [35, 70]. Это привело к появлению гипотез о функционировании белка S-100 на мембранах нервных клеток и, прежде всего, на синаптических мембранах [43, 69—72]. 85 % белка S-100 в синапсоммах находится в растворимой фракции, 15 % его связано с мембранами. В синаптической мембране установлено существование по крайней мере двух различных классов рецепторов S-100 [69].

В появлении S-100 протеина в ходе онтогенеза у различных видов позвоночных имеется ряд особенностей. Концентрация S-100 в мозге крыс в течение 10 дней после рождения остается низкой, после чего начинается ее быстрое увеличение и уже к концу первого месяца жизни достигает 50 %-го уровня, присущего взрослым животным, а к 90—120 дням — не отличается от последних [5, 65, 73]. В мозге мышей и кроликов динамика накопления S-100 сходна с таковой у крыс [5, 61, 74]. Эти факты свидетельствуют об увеличении содержания S-100 в процессе созревания структур мозга у этих животных и коррелируют скорее с функциональным, чем с морфологическим развитием нервной ткани [3, 5]. У морских свинок, появляющихся на свет с уже зрелым мозгом, церебральный белок S-100 определяется при рождении, а его распределение соответствует таковому у взрослых животных [5, 74]. S-100 в мозге эмбрионов человека появляется в спинном, продолговатом, среднем мозге, мосте и мозжечке в возрасте 10—15 недель пренатального онтогенеза, а в коре переднего мозга идентифицируется лишь в возра-

сте 30 недель и его содержание коррелирует с появлением электрической активности этой зоны [5, 75]. По-видимому, период экспоненциального увеличения содержания S-100 в онтогенезе совпадает с окончанием пролиферации, дифференцировки и началом функционирования синапсов [5, 76].

Физиологические функции S-100. Полагают, что S-100 имеет прямое отношение к формированию и фиксации временных связей, приводящих в конечном итоге к появлению устойчивых навыков у позвоночных [5, 77], а также играет важную роль в осуществлении таких функций мозга, как привыкание [78], обучение [18, 77], возникновение страха, хранение и/или воспроизведение навыков [79, 80]. Интенсивность синтеза S-100 в гиппокампе бодрствующих и гибернирующих сусликов одинаково высока, в неокортексе же при оцепенении она существенно ниже [5]. Содержание этого белка резко возрастает в мозгу сусликов при пробуждении [81].

Описаны межлинейные генетически детерминированные различия в концентрации суммарного белка S-100 и его водорастворимой фракции в целом мозге и гиппокампе. Гибридологический анализ, использованный для проявления связи между концентрацией мозгового белка S-100 и способностью животных к обучению, показал наследование этих двух признаков [39, 40, 65]. Трансгенные мыши (имеющие многократную копию гена S-100 β) проявляют существенную уязвимость в сравнении с нетрансгенным контролем при выполнении ряда поведенческих тестов, направленных на достаточно широкую и полную оценку их познавательных функций, свидетельствующих о дементноподобных изменениях мозга [82].

Пассивная иммунизация беременных самок крыс белком S-100 часто приводит к ультраструктурным аномалиям в глиальных структурах мозга потомства этих животных и позднее обнаруживаются признаки задержки развития в фетальном мозге [83].

Внутрижелудочковая инъекция крысам основной фракции белка S-100 в концентрации 3 мг/мл статистически значимо облегчает формирование хищнической агрессивности, индуцируемой пищевой депривацией и социальной изоляцией крыс, проявляющейся в возрастании числа животных, поедающих мышей. Этот эффект отсутствовал при введении крысам минорной фракции S-100, альбумина, суммарных белков мозга, а также фраг-

ментов протеолиза молекулы S-100 пепсином, трипсином, проназой [84].

Обнаружено участие S-100 в организации врожденного поведения: болевой и межсамцовой агрессии крыс [85] и пищедобывательных реакций [86]. Внутрижелудочковое введение основной фракции мозгоспецифического белка S-100 в концентрации 1 мг/мл снижало болевую и межсамцовую агрессивность крыс, а инъекция антисыворотки к указанному белку повышала их. Показано, что введение S-100 крысам уменьшает количество серотонина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозге через 30 мин и 1—7 сут соответственно [87], что, возможно, и является одной из причин резкого усиления всех видов агрессивности, особенно межвидовой.

Как известно, ионы Ca^{2+} участвуют в регуляции целого ряда процессов, протекающих в нейронах. Замечено, что в присутствии Ca^{2+} белок S-100 способен потенцировать действие кальциевого ионофора A23187, усиливая секрецию катехоламинов и аминокислот из фракции синапсом [88]; увеличивать транспорт ГАМК через мембрану микрохирургически изолированных клеток Дейтерса [89].

Конформация различных фракций S-100 при взаимодействии с Ca^{2+} изменяется по-разному из-за количества и аффинности Ca-связывающих центров. Это, в свою очередь, позволило сформулировать представление об этих белках как о семействе Ca-связывающих регуляторных протеинов, реализация функций которых происходит, вероятно, в пределах транспортных систем нейрона — мембранных каналах [31]. Показано, что димер белка S-100 β увеличивает концентрацию свободного внутриклеточного Ca^{2+} в клетках глиомы C₆ в культивируемых первичных астроцитах крыс, а также в первичных нейронах конечного мозга куриных эмбрионов. Повышение уровня Ca^{2+} в цитозоле двухфазно: включает быстрый, не зависящий от наружного Ca^{2+} , и медленный, устойчивый компонент, подавляемый при удалении внеклеточного Ca^{2+} . Последний из них обусловлен вхождением внеклеточного Ca^{2+} через Ni-зависимые каналы [13].

В присутствии Ca^{2+} белок S-100 увеличивает проницаемость липосом для меченого рубидия [52]. Предложенный механизм этого процесса (возможно, имеющего место и в мембранах нейронов) состоит в том, что, связывая ионы Ca^{2+} , белок

S-100 изменяет конформацию, приобретая гидрофобные свойства, встраивается в мембрану липосомы, достигает областей с пониженным содержанием Ca^{2+} и высоким — K^+ , а далее, теряя Ca^{2+} , и, следовательно, растворимость в липидах, выходит из мембраны. Повышение концентрации Ca^{2+} в присутствии белка S-100 может быть связано также со стимуляцией гидролиза в клетках фосфоинозитидов, что свидетельствует о мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Есть свидетельства, подчеркивающие тот факт, что хотя конечный биологический ответ нейрональных и глиальных клеток на S-100 β различен, одним из этапов реализации его сигнала в обоих типах клеток является изменение внутриклеточного содержания Ca^{2+} [13].

Можно предположить, что действие белка S-100 на концентрацию Ca^{2+} имеет регуляторное значение. Полагают, что белок S-100 может служить межклеточным мессенджером. Так, секреция S-100 контролируется С-концевой частью аденокортикотропного гормона. Дибутирил-сАМР, а также АТФ, АДФ и GTP стимулируют секрецию S-100, а добавление в среду ионов Ca^{2+} блокирует эффект этих нуклеотидов в первичной культуре глиальных клеток крыс [90]. Очень удобной и широко используемой для изучения синтеза S-100 *in vitro* является клеточная культура глиомы C₆. Обнаружено, что S-100 появляется к концу логарифмической фазы роста культуры и активно продуцируется во время стационарной фазы, что привело к предположению об индуцирующем влиянии белка S-100 на формирование клеточных контактов [5].

Одним из важнейших свойств S-100 является его способность в присутствии ионов Ca^{2+} взаимодействовать с некоторыми структурными белками нервной ткани; а именно — с основным белком миелина [91] и с тубулином [92].

В работе [93] описаны важные свойства цитоскелета и нейробионов, длинных внутринейронных нейрофибрилл, состоящих из полимера белка тубулина, которые обладают высокой динамичностью, чувствительны к окружающим средовым стимулам и стабилизированы микротубулин-ассоциированными белками (MAPs). Последние, в свою очередь, регулируют микротубулиновую устойчивость зависимыми от S-100 β процессами фосфорилирования. Серотонин, действующий на астроглиальный рецептор 5HT_{1A}, способствует высвобождению S-100 β и регулирует нейрональную морфологию и

апоптоз. Такие нейрон-глиальные взаимодействия позволяют по-новому взглянуть на связь между нейропластичностью, патогенезом психических заболеваний и изменениями в цитоскелете. В этой связи важно еще раз отметить, что при некоторых физиологических (развитие, старение) и патологических (слабоумие, связанное с синдромом Дауна, болезнью Альцгеймера) состояниях ткани мозга имеет место изменение уровня S-100 [19, 20, 94—96].

Белок S-100 обнаружен в цитоплазме глии и ядрах нейронов. Исходя из этого можно предположить, что он, синтезируясь в клетках глии, транспортируется в ядра нейронов, где может участвовать в регуляции транскрипционной активности [95].

Относительно возможной роли S-100 в функционировании ядра нейронов известно следующее. Наличие белка S-100 установлено в составе ламинно-порового комплекса [68], играющего важную роль в переносе РНК из ядра в цитоплазму. Наряду с увеличением такого транспорта РНК показана способность S-100 стимулировать активность АТФазы ядерных мембран [97—99]. Описано влияние S-100 на фосфорилирование ядерных белков при концентрации Ca^{2+} , близкой к физиологическим величинам: в состоянии покоя — 10^{-8} — 10^{-6} М, а при возбуждении клеток — до 10^{-5} М [100, 101]. Возможно, изменения концентрации Ca^{2+} при возбуждении нервной клетки важны для регуляции действия белка S-100 на фосфорилирование ядерных белков [12]. Так, деполяризация синапсом мозга способна вызывать фосфорилирование определенных белков посредством увеличения концентрации Ca^{2+} [102]. Считают, что Ca^{2+} -опосредуемым путем S-100 влияет на фосфорилирование отдельных белков цитоплазмы [103].

Хотя протеин S-100 обнаружен и в клетках ПНС, данные о его роли в ней очень немногочисленны. Отмечают, что в ПНС человека экспрессия S-100 β осуществляется преимущественно глиальными клетками, в том числе клетками — сателлитами нейронов сенсорных, симпатических и кишечных ганглиев, шванновскими клетками независимо от их локализации, опорными клетками мозгового вещества надпочечников. S-100 экспрессируется также в периферических нейронах. Большая их часть производит S-100 α , субпопуляция сенсорных нейронов дорзально-корешковых ганглиев содержит S-100 β или S-100 α + S-100 β протеины [104].

За пределами ЦНС факт основной продукции S-100 β астроцитами, олигодендроцитами и шванновскими клетками подтверждается рядом авторов [105, 106].

Об участии S-100 β в дегенерации и регенерации нервной системы свидетельствует его роль в основном как «нейрит-вытягивающего» фактора, нежели нейротрофического фактора роста или специфической хемоаттрактантной молекулы [93].

Некоторые S-100 белки высвобождаются или секретируются в экстрацеллюлярное пространство и вызывают трофический или токсический эффект в зависимости от их концентрации, действуют как хемоаттрактанты для лейкоцитов, модулируют клеточную пролиферацию, регулируют активацию макрофагов, оказывают регуляторное действие на эндо- и эпителиальные клетки [6, 7, 107].

Как уже отмечалось, экспрессия S-100 β протеина увеличивается во многих опухолях [9, 10, 50, 108]. В кардиомиоцитах синтез S-100 β индуцируется в ответ на гипоксию и действует как негативный модулятор гипертрофического ответа после инфаркта миокарда [109].

Нейротрофические свойства белка S-100 β . Установлено, что добавление малых доз S-100 β в культуру нейронов обеспечивает поддержание их жизнеспособности, возможность образования и роста нейритов, тогда как в контрольных культурах нервные клетки не выживают. Это свидетельствует о наличии нейроростовых и нейротрофических свойств у протеинов S-100 [110].

In vitro и *in vivo* показано, что в концентрации 10^{-9} М экстрацеллюлярный S-100 β действует на глиальные и нервные клетки как дифференцирующий фактор. В более высокой концентрации он индуцирует быстрое и значительное увеличение (в 2—3 раза) содержания внутриклеточного Ca^{2+} в PC12, что обуславливает цитостатическое и цитотоксическое действие S-100 в этих клетках [111]. Предполагается, что конечный ответ нейронов на S-100 β является фактором, зависимым от концентрации протеина и от стадии развития нервной клетки [13].

В настоящее время выявлена роль серотонинового рецептора 5HTA1 в опосредовании нейротрофического влияния серотонина — классического нейромедиатора, который обнаруживается в мозге крыс уже на ранних стадиях эмбриогенеза. Причем нейротрофическое действие серотонина преимущественно опосредуется высвобождением S-100 β из

астроцитов. Показано, что присутствие рецепторов 5HTA1 в астроглиальных клетках зрелого мозга имеет важное значение для механизмов синаптической пластичности, а также для ряда психотропных лекарственных препаратов, действующих через серотонинергическую систему [112, 113]. Существует мнение, что белок S-100 имеет отношение к реализации эффектов ряда психотропных препаратов, опосредованных серотониновым рецептором 5HTA1 [112].

С помощью иммуоцитохимических методов обнаружено широкое распространение рецептора 5HT1A на астроцитах, причем уровень его в септуме и гиппокампе значительно выше, чем в стриатуме. Более того, в пределах одной структуры мозга иные астроциты наделены множеством рецепторов, а другие — полностью лишены их (клеточная гетерогенность). Полагают, что одним из этапов действия упомянутых выше препаратов может быть выброс астроцитами S-100 β , способствующего регенерации и разрастанию нейронных окончаний в случае их деструкции [112].

Хроническое подавление синтеза 5HTA1 ежедневным (в течение двух недель) введением параклорфенилаланина (ПХФА) приводило к отсутствию 5HT-содержащих волокон в 5HT-иннервируемых областях (лобной коре и гиппокампе). Наблюдались различные эффекты вследствие обработки ПХФА на серотонинергические ядра шва: дорзальные оказались более чувствительными к действию ПХФА, чем вентральные. Оценка экспрессии двух астроцитарных белков — глиального кислого фибриллярного протеина и S-100 β — подтвердила, что при низкой концентрации 5HT в межклеточном пространстве астроциты способны повышать синтез этих глиальных протеинов [114].

В работах других авторов установлено, что агонисты серотонинового рецептора 5HT1A защищают культуру нейронов от эксайтотоксических и апоптических повреждений и усиливают высвобождение S-100 β [115]. При изучении возможного нейропротекторного действия S-100 β и высокоизбирательного агониста рецептора 5HT1A — $\text{Bay} \times 3702$ — на культуру нейронов, подвергнутых глутамат- и стауреспорининдуцированным повреждениям, обнаружено, что S-100 β (1—10 нг/мл) снижает стауреспорининдуцированные дефекты в культуре нейронов конечного мозга куриных эмбрионов, а также в смешанной нейроно-глиальной культуре неонатального гиппокампа крыс. Кроме

того, S-100 β (1 нг/мл) снижает нейрональную смерть, вызванную действием глутамата (0,25 мМ, 30 мин), в смешанной нейроно-глиальной культуре неонатального крысиного гиппокампа. В культуре крысиных кортикальных астроцитов обработка Bay \times 3702 (1 нМ) в течение 24 ч увеличивала содержание S-100 β в культуральной среде с $2,2 \pm 0,3$ (контроль) до $6,2 \pm 0,7$ нг/мл (опыт). У взрослых крыс после 4-ч инфузии (внутрижелудочно) Bay \times 3702 в концентрации 4 мкг/кг выявлено увеличение содержания S-100 β в стриатуме до 153 ± 37 мкг/г через 6 ч после начала инфузии по сравнению с 60 ± 20 мкг/г у животных контрольной группы. В гиппокампе крыс Bay \times 3702 не влиял на содержание S-100 β [115].

Показано, что некоторые S-100 протеины обнаруживают регуляторное влияние на лейкоциты (в т. ч. макрофаги), нейроны, астроциты, микроглию, эндотелиальные и эпителиальные клетки [6, 7]. Кроме того, помимо вышеупомянутых паракринных эффектов S-100 β на нейроны описано аутокринное действие протеина на астроглиальные клетки, продуцирующие этот протеин. Снижение уровня S-100 β в клетках глиомы C₆ приводит к возврату астробластов к нормальному фенотипу (более четкая организация цитоскелета, замедление темпов роста) [13].

Механизмы действия S-100 в клеточном ядре. Поскольку Ca²⁺ играет важную роль в регуляции функций ядра, значимым представляется выяснение роли Ca²⁺-связывающих белков, в том числе и S-100, вовлеченных в восприятие и трансдукцию сигналов, участвующих в контроле клеточного цикла и клеточной смерти.

Возможные механизмы действия белка S-100 в клеточном ядре изложены ранее [12]: после синтеза протеина в цитоплазме глии и последующего транспорта S-100 в ядро он связывается с ядерной мембраной, ламинно-поровым комплексом и РНП-сетью, входящими в состав ядерного матрикса [116—118]. Взаимодействие белка S-100 в составе ядерного матрикса с РНП-частицами, по-видимому, обуславливает его влияние на фосфорилирование белков РНП-частиц и ряда растворимых белков ядра [119]. В результате такого действия протеина S-100 может регулироваться процессинг РНК, происходящий в составе РНП-частиц во время транспорта РНК в мембране и/или на самой мембране [118]. Участие S-100 в процессинге РНК, возможно, связано с увеличением в его присутст-

вии активности РНКаз ядер [98]. Вместе с РНП-частицами белок S-100 перемещается к ядерной мембране, где обнаружен как сам протеин S-100, так и специфические места его связывания [120].

Способность S-100 влиять на фосфорилирование ядерных мембран может быть обусловлена изменением активности киназ, связанных с этими мембранами, и протеинкиназ ядерного матрикса [12, 118]. Кроме того, действие белка S-100, вероятно, сопряжено с увеличением в его присутствии активности АТФазы ядерных мембран, входящей в состав ламинно-порового комплекса и необходимой для транспорта РНК [12, 99]. Воздействуя на ядерные мембраны, ядерный матрикс и РНП-частицы, белок S-100 способен увеличивать транспорт РНК из ядра [98]. При этом он влияет на процессинг РНК, происходящий во время транспорта [121], а также способствует увеличению переноса из ядра нуклеотидов и олигонуклеотидов [98], что в свою очередь содействует синтезу различных классов РНК.

Функция S-100 в ядре зависит от ионов Ca²⁺. Действительно, ядерная мембрана проницаема для этого белка только в присутствии ионов Ca²⁺. Ca²⁺-зависимым является также высокоаффинное связывание S-100 в ядре. Вероятно, взаимодействие белка S-100 с Ca²⁺ имеет важное значение в регуляции действия протеина на различные процессы в ядре. В последнем обнаружено присутствие другого Ca²⁺-связывающего белка — кальмодулина, с которым, как уже упоминалось, у S-100 значительная гомология [17]. Однако кальмодулин способен активировать протеинкиназы только в присутствии ионов Ca²⁺ [103, 122], а белок S-100 стимулирует фосфорилирование белков и независимым от Ca²⁺ образом [123], но в присутствии Ca²⁺ влияние S-100 на фосфорилирование ядерных белков усиливается [101].

Дальнейшее выяснение функций белка S-100 в ядре может иметь важное значение для понимания его роли в нейроне, изучения механизмов функционирования ядра, характеризующегося необычайно высоким уровнем транскрибируемости генома [124, 125], разработки методов коррекции ряда патологических состояний мозга — проблем, чрезвычайно актуальных в настоящее время [126—128].

S-100 и некоторые патологические состояния. Признание возможности ключевой роли дисфункции глии в патогенезе ряда неврологических и психических заболеваний стимулировало значи-

Участие белков группы S-100 в патогенезе ряда заболеваний

Белок	Патология	Литературный источник
S-100 β	Болезнь Альцгеймера, болезнь Дауна	[19, 20, 94, 131]
S-100A7	Псориаз	[21, 22]
S-100A8/A9	Воспаление и фиброз мочевого пузыря	[23, 24]
S-100A2	Опухоль груди	[25]
S-100A6	Миелоидная лейкемия, нейробластома	[26]

тельный интерес к исследованию самых ранних изменений состава РНК именно в глии, а не в нейронах, функциональные изменения в которых могут носить лишь вторичный характер. В связи с этим выяснение участия маркерного белка глии S-100 в некоторых заболеваниях представляет собой несомненный интерес.

Показано, что нарушение нормальных физиологических процессов в глии имеет место при болезни Паркинсона [95]. Вместе с тем некоторые лекарственные препараты вызывают глубокие изменения в составе РНК глии [129]. Известно, что при деструкции мозговой ткани S-100 β наряду с другими белками этой группы может обнаруживаться в крови и ликворе больных после инфаркта мозга [130]. Изменено содержание S-100 в мозге при синдроме Дауна [19, 94, 131], S-100 и ряда других специфических антигенов — в шванновских клетках после повреждений периферических нервов [132, 133]. Сывороточная иммунореактивность белка S-100 была статистически значимо выше у детей с церебральным параличом и развивающейся задержкой развития в сравнении с контрольной группой. Увеличенный уровень S-100 зафиксирован у здоровых матерей, но не у отцов этих детей [83]. Судя по всему, продукты экспрессии S-100 генов оказываются вовлеченными в аутоиммунные заболевания и канцерогенез [126—128, 134—136]. Есть свидетельства специфичности экспрессии протеинов группы S-100 при некоторых заболеваниях (таблица).

Высокое содержание белка S-100 обнаружено в тканях опухолей (в том числе нейробластом) [137], при нейрофиброматозе I и II типов [126, 138—141], а также в сыворотке крови при карциноме почек [50, 142], в опухоли гортани [143]. Доказана высокая степень гомологии данного белка и продукта гена *mts271*, специфически экспрессирующегося в метастазирующих клетках [144].

Недавно обосновано использование S-100 пери-

ферической крови как маркера метастазирования меланомы [145, 146] и меланоцитарных опухолей [137]. Уровень S-100 β повышен в сыворотке крови у пациентов с системной красной волчанкой [147], при атеросклеротических повреждениях в клетках интимы аорты [148].

Считают, что содержание S-100 β в сыворотке крови [8] и ликворе [149] может быть маркером степени повреждения мозга в сердечно-сосудистой хирургии (в условиях применения искусственного кровообращения) [150]. Подтвердилась возможность использования белков группы S-100, в том числе S-100 β , в качестве маркера и прогностического критерия повреждения ткани мозга при развитии острого ишемического инсульта. [11, 151]. Можно предположить участие S-100 β в процессах регенерации ткани мозга после различного рода сосудистых нарушений [152—156].

Кроме того, доказано, что модификация уровня экспрессии элементов, контролирующих организацию актинового цитоскелета, играет заметную роль в индукции гладкомышечных клеточных контактов, а поскольку известно, что различные члены S-100 семейства осуществляют контроль организации актинового цитоскелета, то в настоящее время ведется активный поиск белков данного семейства, участвующих в различного рода патологических сердечно-сосудистых состояниях у животных и человека [157]. Уже обнаружено, что спазм сосудов, индуцированный субарахноидальным кровоизлиянием, сопровождается значительным увеличением уровня экспрессии S-100 β и S-100A2 и, в меньшей степени, S100A4 и S100A6. Сколь-либо значимых колебаний уровня экспрессии S-100A1 при этом не отмечено. Такие существенные, но неоднозначные изменения величины экспрессии для ряда представителей S-100 семейства могут свидетельствовать о различной роли этих протеинов в организации актинового скелета. И, более того, эти модификации экспрессии белков оказались специфическими

при спазме сосудов, поскольку гепарининдуцированные эпилептические симптомы характеризуются иными профилями экспрессии S-100 белков [158, 159].

Высокий уровень S-100 β в сыворотке крови обнаружен у пациентов с травмами головы [160, 161] и при ряде воспалительных состояний [24, 162].

Заключение. S-100 относится к группе филогенетически наиболее древних белков нервной системы, представляющих собой мультигенное семейство 20 кислых Ca²⁺-связывающих белков, имеющих в своем составе две EF-петли и избирательно экспрессирующихся в различных типах клеток. Характерной особенностью S-100 является способность к образованию нековалентных димерных форм, чем частично и объясняется их гетерогенность. S-100 вовлечены в Ca²⁺-зависимую (в некоторых случаях, возможно, Zn²⁺- и Cu²⁺-зависимую) регуляцию различной внутриклеточной активности (Ca²⁺-гомеостаз, фосфорилирование белков, активность ряда ферментов и генетического аппарата, клеточная пролиферация, неопластическая трансформация, дифференцировка, динамика состава цитоскелета, структурная организация мембран и др.).

Установлена способность некоторых белков S-100 высвобождаться (секретироваться) в экстраклеточное пространство и оказывать трофический или токсический эффекты, что зависит от целого ряда сопутствующих факторов. Отдельный интерес к S-100 возникает в связи с тем, что он является антигеном нейрональных мембран и участвует в деятельности транспортных систем клеток, оказывается причастным к ряду неврологических и психических заболеваний.

Обосновано участие S-100 на всех уровнях регуляции сложных форм приспособительной активности животных и человека. Обсуждается вовлечение S-100 как в самые тонкие клеточные, так и в общие межсистемные механизмы жизнеобеспечения организма.

Однако физиологическая роль S-100 пока остается далекой от полного понимания из-за недостатка фактических данных и их известной противоречивости. Дальнейшие экспериментальные работы в этих областях представляются достаточно своевременными и важными как с теоретической, так и с практической точек зрения.

V. N. Nikandrov, E. V. Chaplinskaya

Protein S-100: structural and functional properties and role in nervous tissue

Summary

The literature data are analyzed concerning the classification, techniques of isolation, physical and chemical properties, localization in neuronal structures, dynamics in ontogenesis, mechanisms of action and functional role in the nervous system, neurotrophic properties, and involvement of Ca²⁺-binding proteins S-100 in the pathogenesis of some diseases. The contribution of S-100 to the cellular and general intersystem mechanisms of life maintenance and adaptive activity in human and animal organisms is discussed.

Keys words: S-100, nervous system, structure, functions, Ca²⁺.

В. М. Никандров, Е. В. Чаплинская

Протеїн S-100: структурно-функціональні властивості і роль у нервовій тканині

Резюме

Проаналізовано дані літератури стосовно класифікації, методів виділення, фізико-хімічних властивостей, локалізації у нейронних структурах, динаміки в онтогенезі, механізмів дії і функціональної ролі у нервовій системі, нейротрофічних особливостей, причетності до патогенезу низки захворювань Ca²⁺-зв'язувальних білків групи S-100. Обговорено участь S-100 у клітинних та загальних міжсистемних механізмах життєзабезпечення і пристосувальної активності організму тварин і людини.

Ключові слова: S-100, нервова система, структура, функції, Ca²⁺.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moore B. W., McGregor D. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver // J. Biol. Chem.—1965.—240, N 4.—P. 1647—1653.
2. Moore B. W. Brain specific proteins // Proteins of the nervous system / Ed. D. J. Schreider.—New York: Raven Press, 1973.—P. 1—12.
3. Назарян К. Б. Специфические белки нервной ткани // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.—1978.—78, № 2.—С. 283—291.
4. Moore B. W., Perez V. J., Gehring M. Assay and regional distribution of a soluble protein characteristic of the nervous system // J. Neurochem.—1968.—15, N 4.—P. 265—272.
5. Штарк М. Б. Мозгоспецифические белки (антигены) и функции нейрона.—М.: Медицина, 1985.—319с.
6. Donato R. S-100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles // Int. J. Biochem. Cell. Biol.—2001.—33, N 7.—P. 637—668.
7. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins // Microsc. Res. Tech.—2003.—60, N 6.—P. 540—551.
8. Tei I., Koh E., Yokoyama S. Clinical study of serum S-100 beta protein as marker of brain injury in cardiovascular surgery // Kyobu. Geka.—1999.—52, N 13.—P. 1090—1094.
9. Stigbrand T., Nyberg L., Ullen A., Haglid K., Sandstrom E., Brundell J. A new specific method for measuring S-100B in serum // Int. J. Biol. Markers.—2000.—15, N 1.—P. 33—40.
10. Kligman D., Hilt D. C. The S100 protein family // Trends Biochem. Sci.—1988.—13, N 11.—P. 437—443.

11. Beaudeau J., Dequen L., Foglietti M. Pathophysiologic aspects of S-100beta protein: a new biological marker of brain pathology // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*.—1999.—57, N 3.—P. 261—272.
12. Тюленев В. И., Капралов А. А., Белик Я. В. Роль белка S-100 в функционировании клеточных ядер мозга // *Укр. биохим. журн.*—1996.—68, № 3.—С. 3—13.
13. Barger S. W., Van Eldik L. J. S-100beta stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells // *J. Biol. Chem.*—1992.—267, N 14.—P. 9689—9694.
14. Полетаев А. Б., Куприяненко Т. И. О гетерогенности мозгоспецифических белков группы S-100 // *Биохимия*.—1980.—45, № 12.—С. 2153—2157.
15. Volz A., Korge B. P., Compton J. G., Ziegler A., Steinert P. M., Mischke D. Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21 // *Genomics*.—1993.—18, N 1.—P. 92—99.
16. Ridinger K., Ilg E. C., Niggli F. K., Heizmann C. W., Schafer B. W. Clustered organization of S-100 genes in human and mouse // *Biochim. et Biophys. Acta*.—1998.—1448, N 2.—P. 254—263.
17. Isobe T., Ishioka N., Okuyama T. Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein // *Eur. J. Biochem.*—1981.—115, N 3.—P. 469—474.
18. Березин В. А., Белик Я. В. Специфические белки нервной ткани.—Киев: Наук. думка, 1990.—264 с.
19. Marks A., Allore R. S100 protein and Down syndrome // *Bioessays*.—1990.—12, N 8.—P. 381—383.
20. Petzold A., Jenkins R., Watt H. C., Green A. J., Thompson E. J., Keir G., Fox N. C., Rossor M. N. Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease // *Neurosci. Lett.*—2003.—336, N 3.—P. 167—170.
21. Watson P. H., Leygue E. R., Murphy L. C. Psoriasin (S100A7) // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*—1998.—30, N 5.—P. 567—571.
22. Emberley E. D., Niu Y., Njue C., Kliewer E. V., Murphy L. C., Watson P. H. Psoriasin (S100A7) expression is associated with poor outcome in estrogen receptor-negative invasive breast cancer // *Clin. Cancer Res.*—2003.—9, N 7.—P. 2627—2631.
23. Renaud W., Merten M., Figarella C. Increased coexpression of CFTR and S-100 calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 mRNAs in cystic fibrosis human tracheal gland cells // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1994.—201, N 3.—P. 1518—1525.
24. Kerkhoff C., Klempt M., Sorg C. Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9) // *Biochim. et Biophys. Acta*.—1998.—1448, N 2.—P. 200—211.
25. Tan M., Heizmann C. W., Guan K., Schafer B. W., Sun Y. Transcriptional activation of the human S100A2 promoter by wild-type p53 // *FEBS Lett.*—1999.—445, N 2—3.—P. 265—268.
26. Stradal T. B., Gimona M. Ca²⁺-dependent association of S100A6 (Calcylin) with the plasma membrane and the nuclear envelope // *J. Biol. Chem.*—1999.—274, N 44.—P. 31593—31596.
27. Fleminger G., Neufeld T., Star-Weinstock M., Litvak M., Solomon B. Calcium-modulated conformational affinity chromatography. Application to the purification of calmodulin and S-100 proteins: 9th Int. Symp. «Affinity Chromatogr. and Biol. Recogn.» (Yokohama, Sept. 24—28, 1991) // *J. Chromatogr.*—1992.—597, N 1—2.—P. 263—270.
28. Johnston P. A., Sudhof T. Evolutionary conservation and structural determinants of the calelectrins (annexins) // *Biochem. Soc. Trans.*—1990.—18, N 6.—P. 1097—1098.
29. Becker T., Gerke V., Kube E., Weber K. S-100P, a novel Ca²⁺-binding protein from human placenta. cDNA cloning, recombinant protein expression and Ca²⁺-binding properties // *Eur. J. Biochem.*—1992.—207, N 2.—P. 541—547.
30. Bianchi R., Pula G., Ceccarelli P., Giambanco I., Donato R. S-100 protein binds to annexin II and p11, the heavy and light chains of calpactin I // *Biochim. et Biophys. Acta*.—1992.—1160, N 1.—P. 67—75.
31. Старостина М. В., Свиридов С. М. Нейроспецифический белок S-100 // *Успехи соврем. биологии*.—1977.—84, № 2 (5).—С. 176—188.
32. Mahadik S. P., Graf L., Korenovsky A., Rapport M. M. Immunochemical properties of S-100 proteins and their subunits // *J. Neurochem.*—1979.—33, N 3.—P. 763—771.
33. Abe T., Takahashi K., Ando T. Purification and properties of S-100 protein from porcine brain // *J. Biochem. (Tokyo)*.—1974.—75, N 1.—P. 11—22.
34. Малецкая Е. И., Бахтина Т. К., Высоцкий М. В., Свиридов С. М. К вопросу о гетерогенности нейроспецифического S-100 белка // *Биохимия*.—1976.—41, № 1.—С. 40—49.
35. Haglid K. G., Stavrou D., Ronnback L., Carlsson C. A., Weidenbach W. The S-100 protein in water-soluble and pentanol-extractable form in normal human brain and tumours of the human nervous system. A quantitative study // *J. Neurol. Sci.*—1973.—20, N 1.—P. 103—111.
36. Беляев С. В., Куприяненко Т. И., Лысова Н. П., Полетаев А. Б. Физико-химические, антигенные и некоторые ферментативные свойства белков S-100 // *Биохимия*.—1981.—46, № 12.—С. 2193—2201.
37. Сергейчик Н. Л., Жаворонок С. В., Тарасюк И. В. Выделение нейроспецифического белка группы S-100B и создание иммуноферментного диагностического набора для выявления антител к нему // *Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук*.—2003.—№ 4.—С. 109—113.
38. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // *Immunochemistry*.—1965.—2, N 3.—P. 235—254.
39. Вазюва Е. А., Малуп Т. К., Свиридов С. М. Содержание нейроспецифического белка S-100 в головном мозге мышей разных инбредных линий // *Докл. АН СССР*.—1975.—225, № 5.—С. 1194—1197.
40. Малуп Т. К., Свиридов С. М. Динамика накопления нейроспецифического белка S-100 в головном мозге мышей линий AKR/J и DBA/2J в процессе постнатального развития // *Онтогенез*.—1978.—9, № 2.—С. 189—193.
41. Miles L. E. L., Lee Y. L., Eng L. F. Calcium ion dependence of the 2-site immunoradiometric assay of Moore's S-100 protein // *J. Neurochem.*—1977.—28, N 6.—P. 1201—1205.
42. Aurell A., Rosengren L. E., Wikkelso C., Nordberg G., Haglid K. G. The S-100 protein in cerebrospinal fluid: a simple ELISA method // *J. Neurol. Sci.*—1989.—89, N 2—3.—P. 157—164.
43. Старостина М. В., Свиридов С. М. Количественное определение нейроспецифического белка S-100 в синаптических коры головного мозга мышей // *Биохимия*.—1981.—46, № 11.—С. 2030—2042.
44. Dannies P. S., Levine L. Structural properties of bovine brain S-100 protein // *J. Biol. Chem.*—1971.—246, N 20.—P. 6276—6283.
45. Stewart J. A. Tissue specific brain S-100. A demonstration of multiple proteins // *Biochim. et Biophys. Acta*.—1972.—263, N 1.—P. 178—192.

46. Isobe T., Tsugita A., Okuyama T. The amino acid sequence and the subunits structure of bovine brain S-100 protein (PAP-1-b) // *J. Neurochem.*—1978.—30, N 4.—P. 921—923.
47. Kessler D., Levine L., Fasman G. Some conformational and immunological properties of a bovine brain acidic protein (S-100) // *Biochemistry.*—1968.—7, N 2.—P. 758—764.
48. Garbuglia M., Verzini M., Sorci G., Bianchi R., Giambanco I., Agneletti A. L., Donato R. The calcium-modulated proteins, S-100A1 and S-100B, as potential regulators of the dynamics of type III intermediate filaments // *Braz. J. Med. Biol. Res.*—1999.—32, N 10.—P. 1177—1185.
49. Matsuda F. Dimer of S-100 proteins // *Bull. Chem. Soc. Jap.*—1994.—67, N 3.—P. 888—890.
50. Kato K., Haimoto H., Ariyoshi Y., Horisawa M., Washida H., Kimura S. High levels of S-100a0 (alpha alpha) protein in tumor tissues and in sera of patients with renal cell carcinoma // *Jap. J. Cancer Res.*—1985.—76, N 9.—P. 856—862.
51. Heizmann C. W., Cox J. A. New perspectives on S100 proteins: a multifunctional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-binding protein family // *Biometals.*—1998.—11, N 4.—P. 383—397.
52. Calissano P., Moore B. W., Friesen A. Effect of calcium ion on S-100, a protein of the nervous system // *Biochemistry.*—1969.—8, N 11.—P. 4318—4326.
53. Pingerelli P. L., Mizukami H., Wagner A. S., Bartnicki D. E., Oliver J. P. Investigation of the Ca2(+)-dependent interaction of trifluoperazine with S100a: a 19F NMR and circular dichroism study // *J. Protein Chem.*—1990.—9, N 2.—P. 169—175.
54. Mely Y., Gerard D. Intra- and interchain disulfide bond generation in S-100b protein // *J. Neurochem.*—1990.—55, N 4.—P. 1100—1106.
55. Deloulme J. C., Assard N., Mbele G. O., Mangin C., Kuwano R., Baudier J. S100A6 and S100A11 are specific targets of the calcium- and zinc-binding S100B protein *in vivo* // *J. Biol. Chem.*—2000.—275, N 45.—P. 35302—35310.
56. Baudier J., Glasser N., Gerard D. Ions binding to S100 proteins. I. Calcium- and zinc-binding properties of bovine brain S100 alpha alpha, S100a (alpha beta), and S100b (beta beta) protein: Zn²⁺ regulates Ca²⁺-binding on S100b protein // *J. Biol. Chem.*—1986.—261, N 18.—P. 8192—8203.
57. Nishikawa T., Lee I. S., Shiraishi N., Ishikawa T., Ohta Y., Nishikimi M. Identification of S100b protein as copper-binding protein and its suppression of copper-induced cell damage // *J. Biol. Chem.*—1997.—272, N 37.—P. 23037—23041.
58. Schafer B. W., Fritschy J. M., Murmann P., Troxler H., Durussel J., Heizmann C. W., Cox J. A. Brain S100A5 is a novel calcium-, zinc-, and copper ion-binding protein of the EF-hand superfamily // *J. Biol. Chem.*—2000.—275, N 39.—P. 30623—30630.
59. Suzuki F., Nakajima T., Kato K. Peripheral distribution of nervous system-specific S-100 protein in rat // *J. Biochem. (Tokyo).*—1982.—92, N 3.—P. 835—838.
60. Hyden H., McEwen A. A glial protein specific for nervous system // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1966.—55, N 2.—P. 354—358.
61. Stewart J. A., Urban M. The postnatal accumulation of S-100 protein in mouse central nervous system. Modulation of protein synthesis and degradation // *Develop. Biol.*—1972.—29, N 4.—P. 372—384.
62. Zimmer D. B., Van Eldik L. J. Tissue distribution of rat S-100a and S-100b and S-100 binding proteins // *Amer. J. Physiol.*—1987.—252, N 3, pt 1.—P. 285—289.
63. Gaynor R., Irie R., Morton D. M., Herschman H. R. S-100 protein is present in cultured human malignant melanomas // *Nature.*—1980.—286, N 5771.—P. 400—401.
64. Cocchia D. Immunocytochemical localization of S-100 protein in the brain of adult rat. An ultrastructural study // *Cell Tissue Res.*—1981.—214, N 3.—P. 529—540.
65. Корочкин Л. И., Свиридов С. М., Иванов В. И., Малецкая Е. Н., Бахтина Т. К. Иммуногистохимическое определение белка S-100 в головном мозге крыс двух линий в постнатальном онтогенезе // *Докл. АН СССР.*—1972.—204, № 2.—С. 468—470.
66. Michetti F., Miani N., De Renzi G., Caniglia A., Correr S. Nuclear localization of S-100 protein // *J. Neurochem.*—1974.—22, N 2.—P. 239—244.
67. Капралов А. А., Смерчинская Л. С., Белик Я. В., Тюленев В. И. Внутрядерное распределение нейроспецифического белка S-100 в мозжечке быка // *Нейрохимия.*—1983.—2, № 1.—С. 26—33.
68. Капралов А. А., Тюленев В. И., Белик Я. В. О наличии нейроспецифического белка S-100 в ламинно-поровом комплексе ядер клеток мозга и его влиянии на фосфорилирование белков ядерных мембран // *Нейрохимия.*—1986.—5, № 4.—С. 365—370.
69. Donato R. The specific interaction of S-100 protein with synaptosomal particulate fraction. Evidence for the formation of a tight complex between S-100 and its binding sites // *J. Neurochem.*—1981.—36, N 2.—P. 532—537.
70. Rusca G., Calissano P., Alema S. Identification of a membrane bound fraction of the S-100 protein // *Brain Res.*—1973.—49, N 1.—P. 223—227.
71. Hyden H., Lange P. W. The effect of S-100 protein on the plasma membrane function of neurons // *Cell. Mol. Neurobiol.*—1981.—1, N 3.—P. 313—317.
72. Donato R. Further studies on the specific interaction of S-100 protein with synaptosomal particulates // *J. Neurochem.*—1976.—27, N 2.—P. 439—447.
73. Herschman H. R., Levine L., De Villis J. Appearance of a brain-specific antigen (S-100 protein) in the developing rat brain // *J. Neurochem.*—1971.—18, N 4.—P. 629—633.
74. Haglid K. G., Hansson H. A., Lonnback L. S-100 in the central nervous system of rat, rabbit and guinea pig during postnatal development // *Brain Res.*—1977.—123, N 2.—P. 331—345.
75. Zuckerman J. E., Herschman H. R., Levine L. Appearance of a brain-specific antigen (S-100 protein) during human foetal development // *J. Neurochem.*—1970.—17, N 2.—P. 247—251.
76. Штарк П. Б. Иммунонейрофизиология.—Л.: Медицина, 1978.—175 с.
77. Алексидзе Н. Г., Бережной Г. А., Никурадзе В. О., Белик Я. В. К вопросу о специфичности белка S-100 в процессах обучения и памяти // *Нейрохимия.*—1982.—1, № 1.—С. 43—50.
78. Никитин В. П., Лажетич Б., Баич М., Шерстнев В. В. Участие мозгоспецифических белков группы S-100 в нейрофизиологических механизмах привыкания // *Нейрофизиология.*—1987.—19, № 5.—С. 637—645.
79. Шерстнев В. В., Кочетков Н. В., Беляев С. В., Лысова Н. П., Долгов О. Н., Полетаев А. Б. Влияние эндогенных олигопептидных лигандов нейроспецифических белков группы S-100 на поведение // *Нейрохимия.*—1983.—2, № 3.—С. 319—322.
80. Громов Л. А., Сыроватская Л. П., Овинова Г. В. Функциональная роль нейроспецифического белка S-100 в про-

- цессах памяти // Журн. высш. нервн. деятельности.—1991.—41, № 1.—С. 60—65.
81. Смерчинская Л. С., Лакомова Е. Ю., Белик Я. В. Содержание нейроспецифического белка S-100 в некоторых отделах головного мозга сусликов в состоянии сна и после искусственного пробуждения // Докл. АН УССР. Сер. Б.—1982.—№ 3.—С. 71—73.
 82. Winocur G., Roder J., Lobaugh N. Learning and memory in S-100-beta transgenic mice: an analysis of impaired and preserved function // Neurobiol. Learn. Mem.—2001.—75, N 2.—P. 230—243.
 83. Park E. S., Park C. I., Baek S. Y., Kim S. W., Baek S. K., Kim H. O. Serum immunoreactivity to S-100 in children with cerebral palsy and delayed development and in their healthy parents // Yonsei Med.—2000.—41, N 3.—P. 328—332.
 84. Сайдахметова А. С., Рылов А. Л., Долгов О. Н., Шерстнев В. В. Хищническая агрессивность крыс после внутрижелудочкового введения отдельных мозгоспецифических белков группы S-100 и их пептидных фрагментов // Журн. высш. нервн. деятельности.—1986.—36, № 3.—С. 502—506.
 85. Рылов А. Л., Шерстнев В. В. Влияние эндогенных олигопептидов и мозгоспецифических белков на агрессивное поведение крыс // Журн. высш. нервн. деятельности.—1984.—34, № 5.—С. 904—910.
 86. Сайдахметова А. С., Шерстнев В. В. Участие мозгоспецифических белков группы S-100 в формировании различных видов врожденного поведения животных // Тез. матер. 27-го совещ. по пробл. ВНД.—Л.: Наука, 1984.—С. 186.
 87. Маслова И. В., Шевченко Н. В., Бабынина Д. Н., Хоменко А. И., Шерстнев В. В., Полетаев А. Б., Долгов О. Н. Влияние белка S-100 на метаболизм нейромедиаторов в головном мозге крыс и некоторые стороны их поведения // 9-ая Всесоюз. конф. по биохимии нервной системы: Тез. докл.—Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1983.—С. 296.
 88. Gallo V., Levi G., Raiteri M., Coletti A. A nervous system specific protein potentiates the biological effects of the calcium ionophore A23187 // Life Sci.—1980.—27, N 9.—P. 761—769.
 89. Hyden H., Lange P. W., Larsson S. S-100-glia regulation of GABA transport across the nerve cell membrane // J. Neurol. Sci.—1980.—45, N 2—3.—P. 303—316.
 90. Labourdette G., Mandel P. Effect of norepinephrine and dibutylcyclic AMP on S-100 protein level in C6 glioma cells // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1980.—96, N 4.—P. 1702—1709.
 91. Mahadik S. P., Graf L., Rapport M. M. Immunochemical studies of the interaction between myelin basic protein and S-100 protein // J. Neurochem.—1976.—27, N 2.—P. 405—408.
 92. Полетаев А. Б., Меущерякова О. Д. Новые данные о функции мозгоспецифических белков группы S-100: взаимодействие с тубулином нервной ткани // Биохимия.—1982.—47, № 11.—С. 1835—1838.
 93. Azmitia E. C. Cajal's hypotheses on neurogenesis and neurotropic factor match properties of microtubules and S-100 beta // Progr. Brain Res.—2002.—136.—P. 87—100.
 94. Engidawork E., Lubec G. Protein expression in Down syndrome brain // Amino Acids.—2001.—21, N 4.—P. 331—361.
 95. Hertz L., Hansson E., Ronnback L. Signaling and gene expression in the neuron-glia unit during brain function and dysfunction: Holger Hyden in memoriam // Neurochem. Int.—2001.—39, N 3.—P. 227—252.
 96. Griffin W. S., Stanley L. C., Ling C., White L., MacLeod V., Perrot L. J., White C. L., Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1989.—86, N 19.—P. 7611—7615.
 97. Капралов А. А., Тюленев В. И., Назаренко В. И. Влияние белка S-100 на транспорт РНК в клеточных ядрах мозга крыс и активность АТФазы ядерных мембран // Нейрохимия.—1986.—5, № 2.—С. 219—220.
 98. Капралов А. А., Тюленев В. И. Влияние нейроспецифического белка S-100 на транспорт РНК из изолированных ядер мозга и печени крыс // Докл. АН УССР. Сер. Б.—1985.—№ 4.—С. 65—67.
 99. Agutter P. S., McCaldin B., McArdle H. J. Importance of mammalian nuclear-envelope nucleoside triphosphatase in nucleocytoplasmic transport of RNP's // Biochem. J.—1979.—182, N 3.—P. 811—819.
 100. Тюленев В. И., Капралов А. А., Смерчинская Л. С., Белик Я. В. Влияние белка S-100 на фосфорилирование белков ядер клеток мозга и печени крыс // Биохимия.—1983.—48, № 5.—С. 827—832.
 101. Капралов А. А., Балков Д. И., Тюленев В. И., Белик Я. В. Влияние белка S-100 на фосфорилирование ядерных белков мозга крысы; участие ионов Ca^{2+} // Нейрохимия.—1985.—4, № 1.—С. 23—29.
 102. Krueger B. K., Forn J., Greengard P. Depolarization-induced phosphorylation of specific proteins, mediated by Ca^{2+} ion influx, in rat brain synaptosomes // J. Biol. Chem.—1977.—252, N 8.—P. 2764—2773.
 103. Patel J., Marangos P. J. Modulation of brain protein phosphorylation by the S-100 protein // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1982.—109, N 4.—P. 1089—1093.
 104. Gonzalez-Martinez T., Perez-Pinera P., Diaz-Esnal B., Vega J. A. S-100 proteins in the human peripheral nervous system // Microsc. Res. Tech.—2003.—60, N 6.—P. 633—638.
 105. Dedkov E. I., Kostrominova T. Y., Borisov A. B., Carlson B. M. Survival of Schwann cells in chronically denervated skeletal muscles // Acta Neuropathol. Berl.—2002.—103, N 6.—P. 565—574.
 106. Atsumi Y., Matsumoto K., Sakuda M., Maeda T., Kurisu K., Wakisaka S. Altered distribution of Schwann cells in the periodontal ligament of the rat incisor following resection of the inferior alveolar nerve: an immunohistochemical study on S-100 proteins // Brain Res.—1999.—849, N 1—2.—P. 187—195.
 107. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type // Biochim. et Biophys. Acta.—1999.—1450, N 3.—P. 191—231.
 108. Missotten G. S., Tang N. E., Korse C. M., Hurks H. M., de Wolff-Rouendaal D., Keunen J. E., Jager M. J., Bonfrer J. M. Prognostic value of S-100-beta serum concentration in patients with uveal melanoma // Arch. Ophthalmol.—2003.—121, N 8.—P. 1117—1119.
 109. Gentil B. J., Delphin C., Mbele G. O., Deloulme J. C., Ferro M., Garin J., Baudier J. The giant protein AHNK is a specific target for the calcium- and zinc-binding S100B protein: potential implications for Ca^{2+} homeostasis regulation by S100B // J. Biol. Chem.—2001.—276, N 26.—P. 23253—23261.
 110. Fano G., Biocca S., Fulle S., Mariggio M. A., Belia S., Calissano P. The S-100: a protein family in search of a function // Progr. Neurobiol.—1995.—46, N 1.—P. 71—82.
 111. Fano G., Mariggio M. A., Angelella P., Nicoletti J., Antonica A., Fulle S., Calissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC12 // Neuroscience.—1993.—53, N 4.—P. 919—925.

112. Whitaker-Azmitia P. M., Clarke C., Azmitia E. C. Localization of 5-HT_{1A} receptors to astroglial cells in adult rats: implications for neuronal-glia interactions and psychoactive drug mechanism of action // *Synapse*.—1993.—14, N 3.—P. 201—205.
113. Whitaker-Azmitia P. M., Azmitia E. C. Astroglial 5-HT_{1A} receptors and S-100 beta in development and plasticity // *Perspect. Develop. Neurobiol.*—1994.—2, N 3.—P. 233—238.
114. Tagliaferro P., Ramos A. J., Lopez E. M., Pecci Saavedra J., Brusco A. Neural and astroglial effects of a chronic parachlorophenylalanine-induced serotonin synthesis inhibition // *Mol. Chem. Neuropathol.*—1997.—32, N 1—3.—P. 195—211.
115. Ahlemeyer B., Beier H., Semkova I., Schaper C., Kriegstein J. S-100beta protects cultured neurons against glutamate- and staurosporine-induced damage and is involved in the antiapoptotic action of the 5 HT_{1A}-receptor agonist, Bay x 3702 // *Brain Res.*—2000.—858, N 1.—P. 121—128.
116. Barrack E. R. Steroid hormone receptor localization in the nuclear matrix: interaction with acceptor sites // *J. Steroid Biochem.*—1987.—27, N 1—3.—P. 115—121.
117. Verheijen R., Van Venrooij W., Ramaekers F. The nuclear matrix: Structure and composition // *J. Cell. Sci.*—1988.—90, N 1.—P. 11—36.
118. Збарский И. Б. Организация клеточного ядра.—М.: Медицина, 1988.—368 с.
119. Капалов А. А., Тюленев В. И., Белик Я. В. Об участии белка S-100 в фосфорилировании белков нуклеоплазмы мозга и его наличии в рибонуклеопротеидных частицах // *Нейрохимия*.—1988.—7, № 3.—С. 382—388.
120. Michetti F., Donato R. Subnuclear distribution of the S-100 protein specific binding sites in rat brain // *J. Neurochem.*—1981.—36, N 5.—P. 1706—1711.
121. Георгиев Г. П. Гены высших организмов и их экспрессия.—М.: Наука, 1989.—254 с.
122. Cheung W. Y. Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation // *Science*.—1980.—207, N 4426.—P. 19—27.
123. Qi D. F., Kuo J. F. S-100 modulates Ca²⁺-independent phosphorylation of an endogenous protein (M_r = 19 K) in brain // *J. Neurochem.*—1984.—43, N 1.—P. 256—260.
124. Ашапкин В. В., Ванюшин Б. Ф. Дифференциальная активность генов в мозге животных и биохимические механизмы ее регуляции // *Успехи соврем. биологии*.—1984.—98, № 3(6).—С. 323—337.
125. Grouse L., Omenn G. A., McCarthy B. J. Studies by DNA-RNA hybridization of transcriptional diversity in human brain // *J. Neurochem.*—1973.—20, N 4.—P. 1063—1073.
126. Kurimoto M., Hirashima Y., Ogiuchi T., Hamada H., Kamiyama H., Endo S. Establishment and characterization of a novel malignant astrocytoma cell line derived from a tumor removed in a patient with neurofibromatosis type 1 // *J. Neurosurg.*—2001.—94, N 2.—P. 301—308.
127. Klushnik T. P., Gratchev V. V., Belichenko P. V. Brain-directed autoantibodies levels in the serum of Rett syndrome patients // *Brain Develop.*—2001.—23.—P. 113—117.
128. Poletaev A. B., Morozov S. G., Gnedenko B. B., Zlunikin V. M., Korzhenevsky D. A. Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental and neurological disorders // *Autoimmunity*.—2000.—32, N 1.—P. 33—38.
129. Iwanaga T., Takahashi Y., Fujita T. Immunohistochemistry of neuron-specific and glia-specific proteins // *Arch. Histol. Cytol.*—1989.—52, Suppl.—P. 13—24.
130. Aurell A., Rosengren L. E., Karlsson B., Olsson J. E., Zbornikova V., Haglid K. G. Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction // *Stroke*.—1991.—22, N 10.—P. 1254—1258.
131. Becker L., Mito T., Takashima S., Onodera K. Growth and development of the brain in Down syndrome // *Progr. Clin. Biol. Res.*—1991.—373.—P. 133—152.
132. Popovic M., Sketelj J., Bresjanac M. Changes of Schwann cell antigenic profile after peripheral nerve injury // *Pflugers Arch.*—1996.—431, N 6, suppl. 2.—P. R287—R288.
133. Hu S. N., Xu J. G., Gu Y. D. Immunohistochemical study of S-100 protein in degenerative nerve after different pathological brachial plexus injuries // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*.—1999.—13, N 4.—P. 209—212.
134. Schafer B. W., Heizmann C. W. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology // *Trends Biochem. Sci.*—1996.—21, N 4.—P. 134—140.
135. Zhao G., Yang Y., Su X. Determination of S-100 beta protein in cerebrospinal fluid of patients with metastatic carcinoma to central nervous system // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*.—2000.—39, N 11.—P. 732—734.
136. Schmidt O., Fleckenstein G. H., Gunawan B., Futesi L., Emmons G. Recurrence and rapid metastasis formation of a granular cell tumor of the vulva // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*—2003.—106, N 2.—P. 219—221.
137. Cochran A. J., Lu H. F., Li P. X., Saxton R., Wen D. R. S-100 protein remains a practical marker for melanocytic and other tumours // *Melanoma Res.*—1993.—3, N 5.—P. 325—330.
138. Perry A., Roth K. A., Banerjee R., Fuller C. E., Gutmann D. H. NF1 deletions in S-100 protein-positive and negative cells of sporadic and neurofibromatosis 1 (NF1)-associated plexiform neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors // *Amer. J. Pathol.*—2001.—159, N 1.—P. 57—61.
139. Soder S., Inwards C., Muller S., Kirchner T., Aigner T. Cell biology and matrix biochemistry of chondromyxoid fibroma // *Amer. J. Clin. Pathol.*—2001.—116, N 2.—P. 271—277.
140. Sanchez-Huerta V., Rodriguez-Reyes A. A., Hernandez-Quintela E., Ramirez M., Rodriguez-Martinez H. A., Naranjo-Tackman R. A corneal diffuse neurofibroma as a manifestation of von recklinghausen disease // *Cornea*.—2003.—22, N 1.—P. 59—62.
141. Messerli S. M., Tang Y., Giovannini M., Bronson R., Weissleder R., Breakefield X. O. Detection of spontaneous schwannomas by MRI in a transgenic murine model of neurofibromatosis type 2 // *Neoplasia*.—2002.—4, N 6.—P. 501—509.
142. Hachitanda Y., Nakagawara A., Nagoshi M., Tsuneyoshi M. Prognostic value of N-myc oncogene amplification and S-100 protein positivity in children with neuroblastic tumors // *Acta Pathol. Jap.*—1992.—42, N 9.—P. 639—644.
143. Hu S., Zhang L., Wen S., Li D. Detection of S-100 protein in laryngeal carcinoma // *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*.—2001.—15, N 3.—P. 110—111.
144. Тульчинский Е. М., Эбралидзе А. К., Григорян М. С., Мильшина Н. В., Луканидин Е. М. Структура гена mts 271, кодирующего новый, кальций-связывающий белок // *Генетика*.—1989.—25, № 7.—С. 1150—1159.
145. Kaskel P., Berking C., Sander S., Volkenandt M., Peter R. U., Krahn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases: a prospective 2-center study of 570 patients with melanoma // *J. Amer. Acad. Dermatol.*—1999.—41, N 6.—P. 962—969.
146. Ghanem G., Loir B., Morandini R., Sales F., Liebard D.,

- Eggermont A., Lejeune F. On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients // *Int. J. Cancer.*—2001.—94, N 4.—P. 586—590.
147. Portela L. V., Brenol J. C., Walz R., Bianchin M., Tort A. B., Canabarro U. P., Beheregaray S., Marasca J. A., Xavier R. M., Neto E. C., Goncalves C. A., Souza D. O. Serum S100B levels in patients with lupus erythematosus: preliminary observation // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*—2002.—9, N 1.—P. 164—166.
 148. Bobryshev Y. V., Lord R. S. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions // *Cardiovasc. Res.*—1995.—29, N 5.—P. 689—696.
 149. Dongen E. P., Ter Beek H. T., Schepens M. A., Morshuis W. J., Haas F. J., Boer A., Boezeman E. H., Aarts L. P. The relationship between evoked potentials and measurements of S-100 protein in cerebrospinal fluid during and after thoraco-abdominal aortic aneurysm surgery // *J. Vasc. Surg.*—1999.—30, N 2.—P. 293—300.
 150. Koide M., Kunii Y., Moriki N., Ayusawa Y., Sakai A. Clinical significance of serum S-100 beta protein level after pediatric cardiac surgery // *Jap. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—2002.—50, N 7.—P. 280—283.
 151. Скворцова В. И., Шерстнев В. В., Грудень М. А., Мясо-едов Н. Ф., Стаховская Л. В., Ефремова Н. М., Хаджиева М. Х., Гривенников И. А., Ключник Т. П., Чащихина Е. В., Кужилина В. Б. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.*—2001.—№ 1.—С. 46—54.
 152. Hachimi-Idrissi S., Auwera M., Schiettecatte J., Ebinger G., Michotte Y., Huyghens L. S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest // *Resuscitation.*—2002.—53, N 3.—P. 251—257.
 153. Kim J. S., Yoon S. S., Kim Y. H., Ryu J. S. Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor- β , and S-100 protein in patients with acute stroke // *Stroke.*—1996.—27, N 9.—P. 1553—1557.
 154. Johnsson P., Lundqvist C., Lindgren A., Ferencz I., Alling C., Stahl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*—1995.—9, N 6.—P. 694—699.
 155. Astudillo R., Linden J., Radegran K., Hansson L. O., Aberg B. Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*—1996.—10, N 12.—P. 1107—1113.
 156. Rosen H., Rosengren L., Herlitz J., Blomstrand C. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest // *Stroke.*—1998.—29, N 2.—P. 473—477.
 157. Lefranc F., Goltzarian J., Chevalier C., DeWitte O., Pochet R., Heizman C., Decaestecker C., Brotschi J., Salmon I., Kiss R. Expression of members of the calcium-binding S-100 protein family in a rat model of cerebral basilar artery vasospasm // *J. Neurosurg.*—2002.—97, N 2.—P. 408—415.
 158. Leutmezer F., Wagner O., Baumgartner C. Serum S-100 protein is not a suitable seizure marker in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia.*—2002.—43, N 10.—P. 1172—1174.
 159. Machado-Vieira R., Lara D. R., Portela L. V., Goncalves C. A., Soares J. C., Kapczinski F., Souza D. O. Elevated serum S100B protein in drug-free bipolar patients during first manic episode: a pilot study // *Eur. Neuropsychopharmacol.*—2002.—12, N 3.—P. 269—272.
 160. Anderson R. E., Hansson L. O., Nilsson O., Djalil-Merzoug R., Settergren G. High serum S100B levels trauma patients without head injuries // *Neurosurgery.*—2001.—48, N 6.—P. 1255—1260.
 161. Pleines U. E., Morganti-Kossmann M. C., Rancan M., Joller H., Trentz O., Kossmann T. S-100 beta reflects the extent of injury and outcome, whereas neuronal specific enolase is a better indicator of neuroinflammation in patients with severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.*—2001.—18, N 5.—P. 491—498.
 162. Shimizu S., Yoshinouchi T., Ohtsuki Y., Fujita J., Sugiura Y., Banno S., Yamadori I., Eimoto T., Ueda R. The appearance of S-100 protein-positive dendritic cells and the distribution of lymphocyte subsets in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia // *Respir. Med.*—2002.—96, N 10.—P. 770—776.

УДК 577.112:612.8
Надійшла до редакції 02.12.03